

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—24257

⑤Int. Cl.³
G 01 N 33/60
C 09 K 15/28
// G 21 H 5/02

識別記号

庁内整理番号
8305—2G
7003—4H
8204—2G

⑬公開 昭和59年(1984)2月7日

発明の数 2
審査請求 有

(全 9 頁)

⑭カルボニル化ジエチレントリアミンを用いる
放射性標識化合物安定化のための組成物及び
方法

アメリカ合衆国マサチューセツ
ツ州02050 マーシュフィールド
・シエパーズ・パス37

⑮出 願 人 ニュー・イングランド・ヌーク
リアー・コーポレーション
アメリカ合衆国マサチューセツ
ツ州02118ボストン・アルバニ
ー・ストリート549

⑯特 願 昭58—126840

⑰出 願 昭58(1983)7月12日

優先権主張 ⑱1982年7月12日 ⑲米国(US)
⑳397501

㉑発 明 者 ネイサン・アール・トゾディコ
ヴ

⑳代 理 人 弁理士 湯浅恭三 外4名

明 細 書

1. [発明の名称]

カルボニル化ジエチレントリアミンを用いる放
射性標識化合物安定化のための組成物及び方法

2. [特許請求の範囲]

1). 放射性標識化合物と安定剤のチオカルボ
ニル化ジエチレントリアミンの混合物からなる組
成物。

2). アミノ酸、ペプチド、たんぱく質、ヌク
レオチド三リン酸塩、ヌクレオシド、炭水化物、
薬剤、脂質、カテコールアミン、脂肪酸及びステ
ロイドからなる群から前記の放射性標識化合物を
選択する特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

3). 前記の放射性標識化合物が、三重水素、
炭素-14、硫黄-35、リン-32、ヨウ素-
125又はヨウ素-131にて標識を付与された、
ものである特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

4). 前記の安定剤が、放射性標識化合物のモ
ル濃度の約 10^2 乃至 5×10^3 倍量存在する特
許請求の範囲第1項に記載の組成物。

5). 前記の安定剤が、約0.1ミリモル濃度乃
至約100ミリモル濃度の量で存在する特許請求
の範囲第1項に記載の組成物。

6). 前記の安定剤が、N, N-ビス(2-アミ
ノエチレン)ジチオカルバミン酸である特許請求
の範囲第1項に記載の組成物。

7). pHが約6以上なることを更なる特徴と
する特許請求の範囲第6項に記載の組成物。

8). 前記の安定剤が、ジ(2-チオカルバミ
ルエチル)アミンである特許請求の範囲第1項に
記載の組成物。

9). pHが約6以上なることを更なる特徴と
する特許請求の範囲第8項に記載の組成物。

10). pHが約6以上なることを更なる特徴と
する特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

11). 特許請求の範囲第1項乃至第10項のい
ずれかに記載の組成物を含有する容器からなるキ
ット。

12). 前記の容器が密封バイアルである特許請
求の範囲第11項に記載のキット。

(1)

(2)

13). 前記のバイアル及びその内容物を殺菌することを特徴とする特許請求の範囲第12項に記載のキット。

14). 放射性標識化合物を安定剤のチオカルボニル化ジエチレントリアミンと混合することからなる前記放射性標識化合物の安定化方法。

15). アミノ酸、ヌクレオチド三リン酸塩、ヌクレオシド、たんぱく質、ペプチド、炭水化物、薬剤、脂質、カテコールアミン、脂肪酸及びステロイドからなる群から前記の放射性標識化合物を選択する特許請求の範囲第14項に記載の方法。

16). 前記の放射性標識化合物が、三重水素、炭素-14、硫黄-35、リン-32、ヨウ素-125又はヨウ素-131にて標識を付与されたものである特許請求の範囲第14項に記載の方法。

17). 前記の安定剤が、放射性標識化合物のモル濃度の約 10^2 乃至 5×10^3 倍量存在する特許請求の範囲第14項に記載の方法。

18). 前記の安定剤が、約0.1ミリモル乃至約0.1モル量存在する特許請求の範囲第14項に記

(3)

しながら、斯かる化合物の放射線分解は、これまで常に変らぬ問題であつた。何らかの安定剤を添加しないと、斯かる化合物の溶液は、分解のため1週間以内に使用不可能となる。斯かる化合物の放射線分解については、これまで広範に研究されてきた。例えば、アミノ酸の放射線化学については、ジェー、リープスター(J. Lieberman)及びジェー、コペルドーバ(J. Kopeckova)がRadiation Biol. 第1巻157頁(1964年)に総説を記載しており、放射性標識化合物の自己分解に関しては、Atomic Energy Review 第10巻3・66頁(1972年)で議論されており、両文献を引用する。

これまで安定化用として、幾つかの特定化合物が提案されてきたが、問題は今だに存在する。後者の論文は、自己分解の基本原因並びに機構を概説し、「この問題は非常に複雑で、十分理解されていない場合もある」と述べている。(第3頁)分解の起る主な機構につき議論したあと、該論文は第36頁で一般論として、重炭酸アンモニウム

(5)

載の方法。

19). 前記の安定剤が、N, N-ビス(2-アミノエチル)ジチオカルバミン酸である特許請求の範囲第14項に記載の方法。

20). 前記のpHが約6以上である特許請求の範囲第19項に記載の方法。

21). 前記の安定剤が、ジ(2-チオカルバミルエチル)アミンである特許請求の範囲第14項に記載の方法。

22). 前記のpHが約6以上である特許請求の範囲第21項に記載の方法。

23). 前記のpHが約6以上である特許請求の範囲第23項に記載の方法。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は、アミノ酸及びヌクレオシド等の放射性標識化合物の安定化に関するものであり、特に斯かる放射性標識化合物の安定化に有用なチオカルボニル化アミンに関する。

放射性標識化合物は、医療診断用の研究、その他各種の分野に於て益々使用されつつある。しか

(4)

等の緩衝剤は放射性標識化合物の安定化を補助するが、緩衝剤がその後の標識化合物の使用を妨げぬよう緩衝剤の選択に注意を要すると指摘している。例えば、リン酸塩緩衝剤を用いると、加リン酸反応を妨害するであろう。いろいろな時点で提案されてきたその他の化合物は第35頁に表記されており、ベンジルアルコール、グリセロール、システアミン(cysteamine)及び巯酸ナトリウムを包含する。しかしながら、これらはいずれもその除去が困難なため不都合であると云われている。その他指摘されている化合物はエタノールでありエタノールは多数の化合物に使用される。しかしながら、エタノールは幾種かのヌクレオシドを増感して放射線分解に至らせることが実際あるので万能薬と云うわけにはいかなかった。更には、エタノールが放射性標識化合物を使用する反応を妨害するならば、その蒸発除去が必要となり、これも分解に寄与する。

前記のAtomic Energy Reviewには、酸化され易い放射性標識化合物の安定化のための各種化

(6)

物が提案されており、その中にはブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール及びメルカプトエタノール等の酸化防止剤が包含されている。放射性標識化合物に用いる旨の指適はないが、一般にある種のアミン類による自動酸化の禁止も先行技術に記載されたところである。自動酸化の禁止に関する最近の総説には、Methoden der Organischen Chemie (有機化学の方法、Houben-Weyl)、エー、ミユラー(E. Müller)及びオー、バイエル(O. Bayer) 編集第IV/I 巻酸化II、ゲオルグティエメ フェルラーク社(Georgthieme Verlag 社) 1975年、第1049頁のエール、シュトロロー(R. Stroh)による"Autoxidation" (「自動酸化」) 及びEncyclopedia of Chemical Technology (化学技術事典)、カークオスマー(Kirk Othmer)、インターサイエンス パブリッシャーズ社(Interscience Publishers, New York) である。アルファ位全面置換の2級ジアルキルアミン(すなわち窒素に隣接する炭素原子上に水素を含有せ

(7)

カルバミン酸ナトリウム及びジチオカルバミン酸アンモニウムの水溶性重合物の合成及び調製につき記載し、それらが放射線保護物として有用なることを指適し、斯かる化合物をマウスにて Co^{60} 照射(1000R、強度26-30R/秒)に対する保護試験につき報告している。しかしながら、これらの化合物が放射性標識化合物の安定剤としての作用を有することについては指適されていない。

ジェー、バーンズ(J. Barnes) 他 Eur. J. Med. Chem-Chimica Therapeutica, 1975年11、12月、-10、第6号第619-622頁は、アルケンビスジチオカルバミン酸とアミノアルキルジチオカルバミン酸のナトリウム塩を放射線保護剤として使用することを記載している。この化合物は、マウスにて放射線保護物として試験された。第620頁の第1表に第11号化合物に対し特に注意を喚起しており、その調製法は第621頁の第2表直下の箇に記載されている。化合物11の構造同定は間違いと思われる。バーン

(9)

ぬもの)及び2級ジアリールアミン(これもアルファ水素が無いもの)の酸化防止剤としての有効性は既知である。しかしながら、アルファ-水素を有する1級、2級及び3級アミンをこの関連で使用することは既知でなく、事実、斯かるアミン類はこの目的に対し有効でないと云われてきた。斯かる酸化防止剤は、その他の前記化合物と同様の多数の問題を有しており、更には生物学的研究に使用する放射性標識化合物を溶解し貯蔵するための溶剤に一般に不溶性である問題も有する。

米国特許第3,876,550号は、酸化防止性及びびび禁止性を改善するための潤滑剤組成物につき記載している。添加物の組合せにはアルキレンジチオカルバメートは包含されるが、斯かる化合物を放射性標識化合物用安定剤として使用することについては、何等の暗示もなされていない。

グイ、エス、エトリス(V.S. Etlis) 他「ジチオカルバメート重合物の合成と放射線防止性」、Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 第10巻第4号第33-35頁1976年4月は、ジチオ

(8)

ズ他は、そこに記載の化合物を放射性標識化合物及び溶液安定化のため使用することについては、何等の開示も暗示も行なっていない。

米国特許出願セリアル番号第105,272号(1979年12月19日出願)及び米国特許出願セリアル番号第178,609号(1980年8月15日出願)は、放射性標識化合物の溶液に、実質的に不溶性の骨格を有する化合物、好ましくは4級アンモニウム基が結合したイオン交換樹脂等の樹脂;又は安定化される特定の放射性標識化合物の使用を妨害しないような水溶性の1級、2級又は3級脂肪族アミンを添加することにより、該放射性標識化合物を安定化する方法を開示している。(両出願を参考文献として引用する。)

本発明は、放射性標識化合物の溶液に、チオカルボニル化ジエチレントリアミン例えばN,N-ビス-(2-アミノエチル)ジチオカルバミン酸又はジ(2-ジチオカルバミルエチル)アミン及びそれらの塩等を添加することからなる放射性標識化合物の溶液を安定化するための方法を包含する。

(10)

本発明は、斯かる化合物との接触を維持された放射性標識化合物の溶液を、製造物品としては斯かる溶液を含有する密封バイアルをも包含する。

これらのチオカルボニル化ジエチレントリアミン類は、例えば、三重水素、炭素-14、硫黄-35、リン-32、ヨウ素-125、ヨウ素-131及び類似物にて標識を付与されたアミノ酸、ヌクレオチド、ヌクレオシド、炭化水素、薬剤、脂質、ステロイド及び類似物を含む広範囲の標識付与化合物溶液の安定化に有用である。

本発明に依れば、標識付与化合物は、ジエチレントリアミンジチオカルバミン酸誘導体又はその溶解性塩の稀薄溶液にて安定化可能である。ジエチレントリアミンジチオカルバミン酸誘導体は、ジエチレントリアミンを二硫化炭素と反応させることにより容易に調製可能である。本発明に依る特に好適な安定剤は、N, N-ビス(2-アミノエチル)ジチオカルバミン酸、ジ(2-ジチオカルバミルエチル)アミン、及びそれらの塩、例えばナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩である。

(11)

有機酸、並びに先行技術にて使用されたその他の溶剤のいずれとも使用可能である。しかしながら本発明に有用なジエチレントリアミン誘導体の中には、低pHで安定性を付与しないものがある。例えば、N, N-ビス(2-アミノエチレン)ジチオカルバミン酸及びジ(2-チオカルバミルエチル)アミンは、pH 6以下ではその不安定性のため使用が制限される。従つて一般に、pH 6以上が好適である。

本発明は、三重水素、炭素-14、リン-32、リン-33、硫黄-35及びヨウ素-125並びにヨウ素-131を含むヨウ素の各種放射性放射性同位元素等斯かる目的に使用される放射性核種のいずれかにて標識付与された放射性標識化合物の分解防止のために使用可能である。

放射性標識付与化合物は、放射性標識を付与されたアミノ酸、カテコニルアミン、ヌクレオチド三リン酸塩、ヌクレオシド、たんぱく質、ペプチド、炭水化物、薬剤、脂質、脂肪酸、ステロイド及び類似物等の放射線分解を受けるものである。

(12)

本発明の安定剤化合物は、いかなる量でも放射性標識化合物の分解防止に有効である。しかしながら、安定剤化合物の濃度は、放射性標識化合物の比放射能、溶液中での放射性標識化合物の濃度及び標識として使用される特定の放射性同位元素に応じて、約0.1ミリモル濃度乃至約100ミリモル濃度の範囲内にあることが好ましい。一般に安定剤の濃度は、標識化合物の濃度の 10^2 乃至 5×10^3 倍であることが好ましい。例えば、比放射能100 Ci/ミリモルの三重水素化合物が1 mCi/mlの濃度の場合、約10乃至約20ミリモル(10^3 過剰)範囲の濃度の安定剤を含有することが好適であろう。同様に、使用標識が比放射能1000 Ci/ミリモルのリン-32を10 mCi/mlの濃度で使用する場合、10乃至20ミリモル濃度、例えば 10^3 過剰での安定剤の使用が好適であろう。

本発明の方法は、放射性標識化合物の貯蔵に供される代表的溶剤、例えば水、エタノール、水とエタノールの任意割合の混合物、稀薄な鉱酸及び

(13)

本明細書で「薬剤」(drug)と称する化合物の代表例には、アブシシン酸(Absciscic acid)、(トシス、トランス-[2- ^{14}C]-;アセトアミノフェン;アセチル-2-アミノフルオレン、N-[9- ^{14}C]-;アセチルコンカナバリンA;アセチル-5-メトキシトリプタミン、N-[2-アミノエチル-2- ^3H]-;アセチルサリチル酸、[カルボキシル- ^{14}C]-; α -酸性糖タンパク質、[125 I]-;ACTH副シン皮質刺激ホルモン、[125 I]-(ヒト);ADTN;アルブミン(ウシの血清)、[125 I]-;アリルノルメタゾシン(allylnormetazocine);アルプレノロール;アメトプテリン;アミノクロニジン(Aminoclonidine)、p-[3,5- ^3H]-;アミノ-6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、2-:-[5,8- ^3H]-;アミノピリン、[ジメチルアミン- ^{14}C]-;アミノ-1,2,4-トリアゾール、3-[-5- ^{14}C]-;硫酸アンフエタミン、D-[- ^3H (G)]-;アンギオテンシンⅢ(4-L-イソロイシン)、[チロシン-3,5- ^3H (N)]-;

(14)

アンギオテンシンII (5-L-イソロイシン)、
[チロシン-125I]-(-ヨウ化物)；アンギ
オテンシンI (5-L-イソロイシン)、[チロ
シル-125I]-(-ヨウ化物)；アンチピリン、
[N-メチル-¹⁴C]-(-)；アポモルフィン、L-
(-)-[8,9-³H]-(-)；アスコルビン酸、L-[1
-¹⁴C]-(-)；六塩化ベンゼン、 γ -[¹⁴C(U)]-(-)；
ベンジジン、[¹⁴C(U)]-(-)；ベンゾ[α]ピレン
[1,3,6-³H]-(-)；ウシ血清アルブミン；ブラ
ダイキニン (Bradykinin)、[2,3-プロリル-
3,4-³H(N)]-(-)；ブラダイキニン(8-チロ
シン)-トリアセテート、[8-チロシル-¹²⁵I]
-(-)； α -ブングロトキシニン(α -Bungarotoxin)、
[125I]-(-)；カフエイン、[1-メチル-¹⁴C]
-(-)；カプサイシン；カラゾロール、DL-[3,6-
³H(N)]-(-)；クロラムフェニコール、[ジクロ
ルアセチル-1,2-¹⁴C]-(-)；クロロキン、ニリ
ン酸塩、[環-3-¹⁴C]-(-)；塩酸クロロプロマ
ジン、[ベンゼン環-³H]-(-)；塩酸クロニジン、
[4-³H]-(-)；コカイン、L-[ベンゾイル-

05

-³H(N)]-(-)；ジヒドロ- α -エルゴクリスチ
ン、9,10-³H(N)]-(-)；ジヒドロモルフィン、
[N-メチル-³H]-(-)；ジヒドロピクロトキシニ
ン、 α -[8,10-³H]-(-)；ジヒドロストリキニ
ン、[21,22-³H]-(-)；ジランチン(Dilantin)；
[2,6-ジメトキシフエノキシエチル]アミノメ
チル-1,4-ベンゾジオキサン、2-[フエノキ
シ-3-³H(N)](WB4101)；ジメチルベンズ
アントラセン、1,12-[ジメチル-¹⁴C]-(-)；
(1,3-ジメチルブチル)-5-エチルパルピツ
ール酸、(-)-5-[ブチル-2,3,4-³H]-(-)；
塩酸ジメチルヒドラジン、N,N-[メチル-¹⁴C]
-(-)；ジニトロソピペラジン、N,N-[¹⁴C(U)]-(-)；
ジオキソラン、L(-)-シス、[2-メチル-³H]
-(-)；ジフエニルヒダントイン、5,5-[4-¹⁴C]
-(-)；ジフエニルヒダントイン、5,5-[フエニル
-4-³H(N)]-(-)；(-)-DMBB 及び(+)-DMBB；
ドンペリドン、[ベンゼン環-³H]-(-)；ドクセ
ピン(Doxepin)、[メチル-³H]-(-)；エンケフ
アリンアミド(Enkephalinamide)(2-D-アラ

07

3,4-³H(N)]-(-)；補酵素A [³H(G)]-(-)；
コルヒチン、[環C、メトキシ-¹⁴C]-(-)；コル
ヒチン、[環C、メトキシ-³H]-(-)；コンカナバ
リンA、[³H(G)]-(-)；コンカナバリンA、[¹²⁵I]
-(-)；コンカナバリンA、N-[アセチル-³H]
アセチル化物；シクロヘキセニル-3,5-ジメチ
ルパルピツール酸、5-[2-¹⁴C]-(-)；シクロ
ヘキシルアデノシン、N⁸-[アデニン-2,8-
³H]-(-)；シクロホスファミド、[環-4-¹⁴C]
-(-)；サイトシヤラジン(cytochalasin)B、[4-
³H]-(-)；ダウノマイシン、[³H(G)]-(-)；ダウ
ノルピシン；デシプラミン；塩酸デスメチルイミ
プラミン、[2,4,6,8-³H]-(-)；ジアゼパム；
2-([2,6-ジクロロ-4-アミノ]フエニル
イミノ)-イミダゾリジ；ジエチル-8-フエニ
ルキサンチン、1,3-[フエニル-4-³H]-(-)；
塩酸ジヒドロアルプレノロール、L-[プロピル
-1,2,3-³H]-(-)；塩酸ジヒドロアルプレノロ
ール、L-[環、プロピル-³H(N)]-(-)；ジヒ
ドロアルプレノロール、[ノナンアミド-6,7,9

06

ニン-5L-メチオニン)、[チロシル-3,5-
³H]-(-)；エンケファリン(2-D-アラニン-5
-D-ロイシン)、[チロシル-3,5-³H(N)]
-(-)；エンケファリン(5-L-ロイシン)、[チ
ロシル-3,5-³H(N)]-(-)；エンケファリン
(5-L-ロイシン)、[¹²⁵I]-(-)；エンケファ
リン(5-L-メチオニン)、[チロシル-3,5-
³H(N)]-(-)；エンケファリン(5-L-メチ
オニン)、[¹²⁵I]-(-)；表皮成長因子、[¹²⁵I]-(-)；
 β -カルボリン-3-カルボン酸エチル、[エチ
ル-2-³H]-(-)；エチルケタゾシン(Ethylket-
azocine)；エチルケトシクラゾシン(Ethylket-
acyclazocine)、[9-³H]-(-)；5-(1-メ
チルブチル)パルピツール酸エチル、5-[環-
2-¹⁴C]-(-)；エチル-N-ニトロソ尿素、N-
[エチル-1-¹⁴C]-(-)；5-フエニルパルピツ
ール酸エチル、5-[環-2-¹⁴C]-(-)；5-フ
エニルパルピツール酸エチル、5[³H(G)]-(-)；
フィブロネクチン(Fibronectin)、[¹²⁵I]-(-)；
フルニトラゼパム(Flunitrazepam)、[メチル-

08

^3H]-;フルオロウラシル、5-[6- ^{14}C]-;フルラゼパム(Flurazepam)、[エチレン ^3H]-;ゼラチン、[^{125}I]-;ギベレリン(Gibberellin A)、[3,4- $^3\text{H}(\text{N})$]-;グルカゴン、[^{125}I]-(-ヨウ化物);ゴナドトロフィン放出ホルモン;ハロペリドール、[$^3\text{H}(\text{G})$]-;ハロタン、[1- ^{14}C]-;ヘパリン、ナトリウム塩[3H(G)]-;六臭化ピフエニル、2,4,5,2',4',5'-[$^{14}\text{C}(\text{U})$]-;六塩化ベンゼン、[$^{14}\text{C}(\text{U})$]-;六塩化ピフエニル、2,4,5,2',4',5'-[$^{14}\text{C}(\text{U})$]-;ヒプリル-L-ヒスンジル-L-ロイシン、[グリシン-1- ^{14}C]-;ヒスタミン二塩酸塩、[環、メチレン- $^3\text{H}(\text{N})$]-;ヒト絨毛膜性腺刺激ホルモン[^{125}I]-;ヒト成長ホルモン、[^{125}I]-;ヒドロキシアセトアニリド、p-[$^3\text{H}(\text{G})$]-;ヒドロキシベンジルイソプロテレンール、p-[7- ^3H]-;ヒドロキシベンジルピンドロール、[^{125}I]-;G125, 211;塩酸イミプラミン、[N-メチル- ^3H]-;インスリン(豚)[^{125}I]-(-ヨウ化物);ヨウ化ア

19

-ニトロソグアニジン、N-[メチル- ^{14}C]-;メチル-N'-ニトロソ-p-トルエンスルホンアミド、N-[メチル- ^{14}C]-;メチル-N'-ニトロソ尿素、N-[メチル- ^{14}C]-;メチル-N-ニトロソ尿素、N-[メチル- ^3H]-;メチル-2-フェニルエチルアデノシン、L-N⁶-1-[アデニン-2,8H、エチル-2- ^3H]-;メチル-N-パニル-ノナンアミド;2-メチル-4-トリメチルアンモニウムエチル-1,3-ジオキソランヨウ化物;塩酸ミアンセリン、[N-メチル- ^3H]-;MIF;モルフィン、[N-メチル- ^3H]-;MTX;ムスシモル(Muscimol)、[メチレン- $^3\text{H}(\text{N})$]-;ナロクソン(Naloxon)、[N-メチル-2,3- ^3H]-;ニューロテンシン(Neurotensin)、[3,11-チロシル-3,5- $^3\text{H}(\text{N})$]-;ニコチン、[ピロリジン-2- ^{14}C]-;ニコチレン、DL-[ピロリジニル- $^3\text{H}(\text{N})$]-;ニペコチン酸、[環- ^3H]-;ニトレンジピー(Nitrendipie)、[5-メチル- ^3H]-;ニトロソジエチルアミン、N-[エチル-1-

20

ンチピリン、4-[N-メチル- ^{14}C]-;ヨウ化アンチピリン、4-[^{125}I]-;ヨウ化アンチピリン、4-[^{131}I]-;ヨウ化ヒドロキシベンジルピンドロール、[^{125}I]-;塩酸イングバシン、[^3H]-;硝酸イソソルビド、[^{14}C]-;塩酸リドカイン、[カルボニル- ^{14}C]-;リンダン;LSD;黄体形成ホルモン放出ホルモン、[ピログルタミル-3,4-H]-;黄体形成ホルモン放出ホルモン、[^{125}I]-;リセルグ酸ジエチルアミド、[N-メチル- ^3H]-;メラノトロピン(Melanotropin)放出阻害ホルモン、[L-プロリン-2,3,4,5- ^3H]-;メラトニン;メピラミン(Mepyramine);臭酸メタドン、L-[1- ^3H]-;メトトレキサート、[L-グルタミル-3,4- ^3H]-;メトスコポルアミン(Methscopolamine); β -カルボリン-3-カルボン酸メチル、[メチル- ^3H]-;メチルコラントレン、3-[6- ^{14}C]-;D-アスペラギン酸メチル、N-[メチル- ^3H]-;メチル塩化水銀、[^{203}Hg]-;メチル-N'-ニトロ-N

20

^{14}C]-;ニトロソジメチルアミン、N-[メチル- ^{14}C]-;ニトロソエチルメチルアミン、N-[エチル-1- ^{14}C]-;ニトロソメチル尿素;ニトロソノルニコチン、N'-[ピロリジン-2- ^{14}C]-;ニトロソピペリジン、N-[2,6- ^{14}C]-;ニトロソピロリジン、N-[2,5- ^{14}C]-;N-メチルスコポラミン;オキソトレモリン-Mアセテート、[メチル- ^3H]-;パントテン酸、ナトリウム塩、D-[1- ^{14}C]-;パラセタモル;パラチオン、[フェニル- ^{14}C]-;塩酸パルジリン(Pargyline)、フェニル-3、[ベニル- ^3H]-;ペントバルビタール;フェンシクリジン(Phencyclidine)、[ピペリジル-3,4- $^3\text{H}(\text{N})$]-;フェノバルビタール;塩酸フェノキシベンザミン、[フェノキシ- $^3\text{H}(\text{N})$]-;フェニルイソプロピルアデノシン;フェニトイン;ホルボール-12,13-ジブチレート、[20- $^3\text{H}(\text{N})$]-;ピペリリン-4スルホン酸、[環- ^3H]-;プラゾシン、[チュロイル-5- ^3H]-;プロラクチン(ヒト)、[^{115}I]

21

- ; プロラクチン (ラクト)、 $[^{125}\text{I}]$ - ; プロ
 リル-ロイシル-グリシンアミド; プロプラノロ
 ール、4-(4- ^3H)- ; β -カルボリン-3-
 カルボン酸プロピル、 $[\text{プロピル}-2,3-^3\text{H}]$ - ;
 プロピルノルアポモルフィン、L-(+)[N-プロ
 ピル- $^3\text{H}(\text{N})$]- ; ピリラミン、 $[\text{ピリンジニル}$
 (Prindinyl)-5- ^3H]- ; ベンジル酸キヌク
 リジニル L-[ベンジル-4,4- $^3\text{H}(\text{N})$]- ;
 ラウオルシン、 $[\text{メチル}-^3\text{H}]$ - ; レセルピン、
 $[\text{ベンゾイル}-^3\text{H}(\text{G})]$ - ; リパーゼ T3 ;
 RO5-4864、 $[\text{N}-\text{メチル}-^3\text{H}]$ - ; サリチル
 酸、 $[\text{7-}^{14}\text{C}]$ - ; 塩化メチルスコポラミン、
 $[\text{N}-\text{メチル}-^3\text{H}]$ - ; SXF-10, 047、 $[\text{N}-$
 アリル-2,3- $^3\text{H}]$ - ; ソマトスタチン、1-チ
 ロシン、 $[\text{125I}]$ - ヨウ化物 ; スピペロン、 $[\text{ベ}$
 ンゼン環- $^3\text{H}]$ - ; スピロペリドール ; サスプス
 タンス P (8-L-チロシン)、 $[\text{125I}]$ - ;
 N-[プロピオネート-2,3- $^3\text{H}]$ - ; スルファ
 ニル酸、 $[\text{36S}]$ - ; タウリン、 $[\text{36S}]$ - ; テトラサ
 イクリン、 $[\text{7-}^3\text{H}(\text{N})]$ - (遊離塩基) ;

23

本発明の安定剤化合物は、例えば放射性標識を
 付与されたメチオニン、デオキシグアニジン三リ
 ン酸塩及びエンケファリンに特に有効である。

代表的な放射性標識化合物は、個々の放射性標
 識の溶液を含有する閉じたバイアルで市販されて
 いる。安定剤化合物は放射性標識化合物の溶液に
 単純に添加され、普通それを殺菌した密封バイア
 ルで出荷し、それから安定化された化合物をシリ
 ンジで取り出す。

本発明を以下の実施例で更に説明するが、これ
 らの実施例は本発明の使用法の例を示すためのも
 のにはかならない。

実施例 1 先行技術

各種の先行技術安定剤で ^{35}S メチオニンを貯
 蔵し、放射化学純度を経時的に測定した。該メチ
 オニンは、比放射能 $1000\text{ Ci}/\text{mM}$ 以上の2
 -メルカプトエタノール10ミリモル濃度水溶液
 にて、 $10\text{ mCi}/\text{ml}$ の NEN G-009H の標準ロ
 ットから調製した。放射化学純度は、HPLCで不
 純物を分離し、引続きカラム流出後に放射能を定

24

テトラヒドロイソキサゾロ(5,4-C)ピリジン
 -3-オール、4,5,6,7- $[\text{5,7-}^3\text{H}]$ - (THIP) ;
 テオフィリン、 $[\text{8-}^{14}\text{C}]$ - ; チロイド刺激ホ
 ルモン(ヒト)、 $[\text{125I}]$ - ; チロトロピン放出
 ホルモン、(L-プロリン-2,3,4,5- $^3\text{H}(\text{N})$)
 - ; チロトロピン放出ホルモン(3-メチル-ヒ
 スチジン²)、 $[\text{L-ヒスチジル}-4-^3\text{H}(\text{N})]$ 、
 L-プロリル-3,4- $^3\text{H}(\text{N})$]- ; チロトロピン
 放出ホルモン、 $[\text{125I}]$ - (-ヨウ化物) ; トリ
 フルオロ-2-プロモチオロエタン(Trifluoro
 -2-bromochloroethane) ; トリロドチロニン
 (Trilodothyronine)、L-3, 5, 3'- $[\text{125I}]$ - ;
 トリロドチロニン、L-3, 3', 5'- $[\text{125I}]$ -
 (リパーゼ T3) ; 塩化チユボキユラリン、デキ
 ストロ- $[\text{13-}^3\text{H}(\text{N})]$ - ; バリウム (Valium,
 ホフマン-ラロツシユ社の商品名) ; パソプレツ
 シン、8-アルギニン、 $[\text{125I}]$ - ; ビタミン A₁
 (全トランス)、 $[\text{1-}^3\text{H}(\text{N})]$ - ; WB-4101 ;
 キシロカイン ; ヨヒンビン、 $[\text{メチル}-^3\text{H}]$ - が
 包含される。

24

量して測定した。表記の純度値は、3つの試料に
 よる純度測定値の平均である。第1-3表は、先
 行技術安定剤により記載温度にて付与された安定
 性を示すものである。

第1表 -20℃にて貯蔵

試料	出発純度	日数	平均純度 (%)	純度の平均 変化(%)
対 照	95	3	89	6
		21	78	17
トリス・HCl pH 7 (1モル濃度)	95	3	95	0
		21	93	2

第2表 4℃にて貯蔵

対 照	92	5	71	21
		11	57	35
		13	53	39
ポリエチレンイミン (平均分子量 75,000; 窒素下 で75mモル濃度)	92	6	84	8
		11	76	16
		13	68	24

25

第3表 -20℃にて貯蔵

試料	出発純度	日数	平均純度 (%)	純度の平均 変化(%)
対照	92	7	80	6
		29	71	21
トリス-HCl (pH7; 50m モル濃度)	92	7	88	5
		29	29	12

実施例2.

チオカルボニル化ジエチレントリアミンの調製

ジエチレントリアミン、DETA (1.8 ml、1.8 mM) のアンモニア水 (1.5%、20 ml) 溶液に、二硫化炭素 (2 ml、33 mM) を攪拌しながら添加した。生成した2相の懸濁物を4時間攪拌し、続いて水 (10 ml) で稀釈すると、チオカルボニル化ジエチレントリアミン粗製物が白色固体として得られた。粗製物をイソプロパノール (2×100 ml) で洗浄し、真空 (40℃/20 mm) で一夜乾燥すると、チオカルボニル化ジエチレントリアミン (1.83 g、M.P. 120-121℃) が残存した。該物質をIR (KBr) で分析すると、ジチオカルバミン酸塩を示す1460-1470

(27)

第4表 -20℃で貯蔵

試料	出発純度	日数	平均純度 (%)	純度の平均 変化(%)
対照	89	6	86	3
		26	78	11
トリシン (pH7; 25ミリモル 濃度)	88	6	88	0
		26	86	2
チオカルボニル化 ジエチレントリア ミン (4.5mg/ml; pH 7)	92	6	92	0
		26	90	2

第5表 4℃で貯蔵

試料	出発純度	日数	平均純度 (%)	純度の平均 変化(%)
対照	94	2	77	17
		4	64	30
		7	48	46
チオカルボニル化 ジエチレントリア ミン (pH7)	94	2	94	0
		4	93	1
		7	91	3
トリシン (pH7; 25ミリモル濃度)	93	2	84	9
		4	77	16
		7	70	23

第4表及び第5表は、放射性標識化合物の安定化に有効なチオカルボニル化ジエチレントリアミ

(28)

(Br, S) cm^{-1} の吸収が認められた。天然に存在する炭素-13のNMR (d_6 -DMSO) は、ジチオカルバミン酸塩を示すところのテトラメチルシランより下域の203.3、182.9、182.6 ppm に共鳴があつた。U.V. (H_2O) 分析の結果も前記の帰属を確認した。

元素分析値、C; 29.24, H; 6.48, N; 18.34,

S; 41.42

該物質は、DETAに1:1及び2:1で二硫化炭素が付加したジエチレントリアミンジチオカルバミン酸誘導体の混合物であると思われ、平均分子量は217であつた。従つて4.5 mg/mlの配合物は20ミリモル濃度である。

この物質は酸性で水に僅かしか溶解しない。

^{35}S メチオニンをチオカルボニル化ジエチレントリアミンと共に溶液に貯蔵し、実施例1と同様に放射化学純度を経時的に測定した。

第4表及び第5表は、本発明の化合物の安定化効果を示す。

(29)

ンの使用につき説明するものである。 ^{35}S メチオニンの急速な分解は、溶液内の放射性標識化合物の放射線分解の加速モデルを表わすものなのでチオカルボニル化ジエチレントリアミンは、前表記のもののようなその他の放射性標識化合物の安定化にも有用である。

実施例3

N, N-ビス-(2-アミノエチル)ジチオカルバミン酸ナトリウムの調製

-5℃のDETA (9 ml、8.8 mM) 15%

水酸ナトリウム/エタノール溶液 (50 ml) に、窒素雰囲気下で攪拌しながら、二硫化炭素 (10 ml、167 mM) を滴下した。溶液は黄変し、エタノール (50 ml) を追加して沈澱が生じるまで-5℃で攪拌を継続した。反応混合物を放置して25℃に暖め、攪拌を16時間継続した。沈澱を補集してイソプロパノールで洗浄し、真空乾燥器内40℃で22分間乾燥すると、m.p. 122-124℃のものが3.6 g (20%) 得られた。

IR (KBr) 1480 cm^{-1}

(30)

^1H NMR($\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$) ppm 8.409(t, 1, J=7Hz); 2.95(t, 4, J=7Hz)

^{13}C NMR($\text{NaOD}/\text{D}_2\text{O}$) ppm 82.11.63(c=s);

57.12; 38.84

UV(pH8) 最大293, 258nm

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}_2\text{Na}$

理論値 C, 29.70; H, 6.44; N, 20.79; S, 31.68

実測値 C, 30.13; H, 6.61; N, 20.09; S, 34.67

第 6 表

デオキシグアニジントリリン酸塩[α - ^{32}P]の貯蔵、
800 Ci/モル 12.8 mCi/ml 4°C

試料	出発純度(%)	日数	平均純度(%)	純度の平均変化(%)
対照	90	1 3 9	9 <9 0	81 >81 90
N,N-ビス-(2-アミノエチル)ジチオカルバミン酸ナトリウム				
5 mモル濃度	90	1 3 9	88 75 20	2 15 70
10 mモル濃度	90	1 3 9	88 83 70	2 6 37

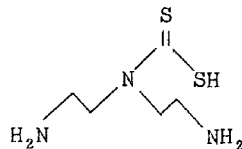
61

第 8 表

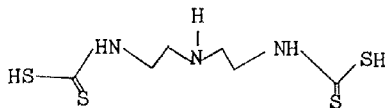
エンケファリン(5-L-メチオニン)[^3H]の貯蔵
(50 Ci/モル) -10°C

試料	出発純度(%)	日数	平均純度(%)	純度の平均変化(%)
対照	99	27 46 67 113	92 87 84 75	7 12 15 24
チオカルボニル化 DETA	99	27 47 68 113	98 98 98 96	1 1 1 3

N,N-ビス(2-アミノエチル)ジチオカルバミン酸の構造式:



ジ(2-ジチオカルバミルエチル)アミンの構造式:



63

20 mモル濃度	90	1 3 9	88 83 70	2 7 20
----------	----	-------------	----------------	--------------

第 7 表

メチオニン[^{35}S]の貯蔵 1004 Ci/モル, 10 mCi/ml, 10 mCi/ml 4°C

試料	出発純度(%)	日数	平均純度(%)	純度の平均変化(%)
対照	88	3 5 10 14	72 64 47 39	16 24 41 49
チオカルボニル化 ジエチレントリアミン(20 mモル濃度)	86	3 5 10 14	86 86 85 83	0 0 1 3
チオカルボニル化 ジエチレントリアミン(10 mモル濃度)	83	3 5 10 14	82 82 81 81	1 1 2 2
チオカルボニル化 ジエチレントリアミン(5 mモル濃度)	81	3 5 10 14	80 80 77 74	1 1 4 7

62

本発明を好適実施態様に沿って詳細に説明した。しかしながら、当業者ならば本開示を考慮することにより、本発明の精神及び範囲の中で変更並びに改善が可能なことは了解されるであろう。

特許出願人 ニュー・イングランド・ヌークリアー・コーポレーション

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三
(外4名)

64